Aus der dermatologischen Abteilung der medizinischen Universitäts-Klinik
zu Basel.

# Experimentell-biologische Untersuchungen
über
# Immunität und Allergie
# bei Hyphomycetenerkrankungen.

Inaugural-Dissertation
zur
**Erlangung der Doctorwürde**
der
hohen medizinischen Facultät
der
**Universität Basel**
vorgelegt von
**Alexander Thardshimanjanz**
aus Schemacha (Kaukasus).

BASEL
BUCHDRUCKEREI J. KOHLHEPP
Februar 1910.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546713_0035

Aus der dermatologischen Abteilung der medizinischen Universitäts-Klinik
zu Basel.

# Experimentell-biologische Untersuchungen
über
# Immunität und Allergie
# bei Hyphomycetenerkrankungen.

Inaugural-Dissertation
zur
**Erlangung der Doctorwürde**
der
hohen medizinischen Facultät
der
**Universität Basel**
vorgelegt von

**Alexander Thardshimanjanz**
aus Schemacha (Kaukasus).

ACAD
LUGD BAT
BIBL.

BASEL
BUCHDRUCKEREI J. KOHLHEPP
Februar 1910.

Die Untersuchungen von *Bloch* und *Massini* haben dargetan, dass das experimentelle Studium der biologischen, speziell der immunisatorischen Eigenschaften der pathogenen Hyphomyceten, das bis vor kurzem ganz brach lag, geeignet ist, uns wertvolle Aufschlüsse zu geben. Zunächst einmal über die Stellung der einzelnen Hyphomycetenarten zu einander, dann aber auch über Fragen mehr allgemeiner Natur aus dem Gebiete der Immunität und Ueberempfindlichkeit. Dieses Resultat ist in erster Linie dem Umstande zuzuschreiben, dass wir es bei den Trichophytien mit Krankheitsformen zu tun haben, die sich experimentell sehr einfach und sicher erzeugen lassen und deren Ablauf mit allen Abwehrerscheinungen von Seiten des befallenen Organismus so leicht und genau zu verfolgen ist, wie kaum bei einer andern Erkrankung, da es sich eben um oberflächliche, dem Auge ohne weiteres zugängliche, stets in typischen gesetzmässigen Bahnen sich bewegende Prozesse handelt. Es seien zunächst die wichtigsten Punkte, die sich aus den früheren Experimenten ergeben hatten, rekapituliert.

Trichophytiepilze, speziell die drei untersuchten Stämme, (St. I. ein dem Achorion Quinckeanum nahestehende Art, St. II. ein Trichophyton gypseum, St. III. Microsporon lanosum) ergeben, cutan eingeimpft, ein typisches, für jeden einzelnen Pilzstamm charakteristisches Krankheitsbild. Durch das einmalige Ueberstehen einer solchen (rein cutanen) Trichophytie an irgend einer Stelle der Haut, wird der ganze Körper (resp. seine Haut) immun gegen jede neue Inoculation. Dieses Gesetz gilt, soweit unsere bisherigen Erfahrungen reichen, ausnahmslos und ist speziell für den Stamm I. und das Meerschweinchen an hunderten von

Versuchen bestätigt worden. Die Grösse des Primärherdes ist für das Eintreten der Immunität ohne Belang, ihre Dauer, soweit sich das heute beurteilen lässt, unbegrenzt.

Die spontane Involution des Krankheitsherdes und der Eintritt der allgemeinen Immunität fallen zeitlich zusammen. Aktive Immunisierung durch Pilzpresssaft und passive Immunisierung mit Serum oder Hautpresssaft ergaben ein negatives Resultat. Die Immunität ist nicht artspezifisch. Morphologisch, kulturell und pathogenetisch stark untersbhiedene Arten sind gleichwertig und verleihen Immunität gegeneinander.

Beim Menschen hat das Ueberstehen einer Trichophytie ausserdem eine Ueberempfindlichkeit zur Folge. Sie äussert sich darin, dass eine Kutanreaktion (Allergie im Sinne von Pirquets) bei ihm auftritt, sowohl bei der Impfung mit dem Filtrat von Maltosebouillonkulturen des Trichophytons, als auch bei der Neuinoculation mit lebenden Pilzen. Diese Allergie tritt ungefähr gleichzeitig mit der Immunität zum ersten Male in Erscheinung, bleibt jedoch nach der Heilung bestehen. Sie ist ebenfalls nicht artspezifisch, sondern lässt sich mit quantitativen Unterschieden mit dem Filtrat („Trichophytin") jedes Pilzstammes erzeugen, gleichgültig, welche spezielle Trichophytie-Art der Infektion zu Grunde liegt. Sie ist ferner eng an die Zelle gebunden, denn sie bleibt auf einem transplantierten Thierschen Hautläppchen bestehen. Diese Untersuchungen hatten schon während ihrer Ausführung zu einer Anzahl neuer und ergänzender Fragestellungen geführt. Einige derselben sollen, soweit sie heute gelöst sind, im Folgenden besprochen und mit Versuchsprotokollen belegt werden. Bezüglich technischer und methodischer Einzelheiten sei auf die frühern Arbeiten verwiesen.

## I. Zur Systematik der pathogenen Hyphomyceten. Unitäts- u. Pluralitätslehre.

Der Streit um die Frage, ob die Pilze, die bei den Dermatomykosen gefunden werden, verschiedenen Arten angehören, oder nur Varietäten einer und derselben Art darstellen, ist alt,

so alt beinahe als die Kenntnis ihrer aetiologischen Bedeutung. Es gab eine Zeit und sie liegt noch nicht so weit hinter uns, wo Forscher von der Bedeutung eines *F. Hebra, Bazin* und *T. Fox,* eine Trennung des Achorion vom Trichophyton nicht anerkannten und sie konnten sich dabei auf die Tatsache stützen, dass diese beiden Pilze nicht nur morphologisch sehr verwandte Züge aufwiesen, sondern dass die von ihnen erzeugten klinischen Bilder oft identisch waren: excentrisch wachsende, schuppende, entzündliche Kreisflächen und Ringe. Diese Ansicht hat sich nicht lange halten können. Man lernte bald Favus und Tichophytie streng unterscheiden. Jener, verursacht durch das Achorion, mit den allbekannten Symptonen (vor allem den Scutulis) diese, durch einen ganz andersartigen Pilz hervorgerufen, ganz verschieden auch im Krankheitsverlauf. Die Züchtung in Reinkulturen in Verbindung mit einer exakteren klinischen Beobachtung hatte zu dieser Trennung geführt. Die gleichen Momente bestimmte später *Sabouraud,* eine dritte grosse Hyphomycetengruppe, die Mikrosporien aufzustellen. Ihre Selbständigkeit ist heute unangefochten, sie ist durch ebensoviele und starke Beweise gestützt, wie die der beiden ersten Gruppen. Schon vorher waren aber gewichtige Zweifel aufgetaucht, ob wir in diesen Gruppen einheitliche Arten zu sehen haben, oder ob nicht vielmehr eine jede in eine ganze Anzahl von mehr oder minder scharf gesonderten Unterarten zu zerlegen sei.

Die Zweifel sind vor allem durch die Züchtungsversuche von *Furthmann* und *Neebe* erweckt, aber erst durch die gross angelegten, hervorragenden Studien *Sabourauds* ernsthaft begründet worden. Es ist hier nicht der Ort, alle Peripetien dieser langwierigen, heute noch nicht, endgültig entschiedenen Meinungskämpfe zu verfolgen. Am weitesten geht *Sabouraud.* Von Anfang verfolgt er die Tendenz zu differenzieren. So viele konstante Differenzen, seien es kulturellmorphologische, klinische oder histologische — so viele gesonderte Arten. Er geht aber noch weiter und hat das Bestreben, dort wo Unterschiede im Wachstum eines Pilzes auf künstlichem Nährboden bestehen, auch solche in der von diesem Pilz erzeugten Krankheit, sowohl makroskopisch-klinische als mikroskopische, aufzufinden. Jeder seiner vielen Trichophytiearten soll auch ein mehr oder weniger scharf umgrenztes, für die jeweilige Art bis zu einem gewissen

Grad charakteristisches Krankheitsbild entsprechen. Das ist der schwache Punkt seiner Lehre. Denn es ist offenbar, dass die gemeinsamen Züge, ganz besonders im Krankheitsbild, weitaus überwiegen und die Differenzpunkte dort, wo sie da sind, oft gar sehr geringfügiger Natur sind und sich vielleicht durch Zufälligkeiten in der Herkunft des Pilzes in der Lokalisation etc. erklären lassen. Da setzt auch die neueste Kritik von *Dalla Favera* ein. Dieser Autor kommt in einer sorgfältigen Studie über die Trichophytien der Provinz Parma zum Schlusse, dass die Wechselbeziehungen, die *Sabouraud* zwischen dem Wachstum seiner Trichophytonarten in der Kultur und in der menschlichen Haut postuliert, vor den Tatsachen nicht zu recht bestehen, dass seine Einteilung eine scholastische und künstlich konstruierte sei.

Er drückt das in folgenden Worten aus:

„Il nous a été impossible de rapporter à une variété determinée de trichophyton un type clinique spécial de tontante" und weiterhin: „Nos observations, qui nous font admettre le polymorphisme clinique des tondantes produites par une même variété trichophytique, sont en opposition manifeste avec les résultats obtenus à Paris par *Sabouraud*." Selbst die Einteilung des Trichophyton in 2 grosse Gruppen, das Tr. endothrix und endo — ectothrix lässt er nicht gelten. Es ist vielmehr die Lokalisation an verschiedenen Körperstellen (Bart, behaarter Kopf, Lanugopartien) das *Terrain,* was die Unterschiede bedingt. In seiner Antikritik stützt sich *Sabouraud* auf seine jahrelang vorgeführten äusserst zahlreichen und sorgfältigen Untersuchungen der in Paris vorkommenden Trichophytien. Er führt die irrtümlichen Ansichten Dalla Faveras im wesentlichen auf Mängel in der Beobachtung zurück. Es stehen sich also Behauptungen gegen Behauptungen gegenüber. Die endgültige Entscheidung wäre erst zu fällen, wenn wir die Studien der beiden Autoren bis in die kleinsten Details kennen.

Wir glauben jedoch kaum, dass auf diesem Wege ein befriedigendes Resultat erhalten werden kann. Ob jeder Trichophytonart ein bestimmtes Krankheitsbild entspricht, das ist gar nicht der springende Punkt in der Sache. Ganz gewiss wird auch hier, wie in der ganzen Pathologie, das Terrain von der allergrösster Bedeutung sein und das makroskopische und mikroskopische Krankheitsbild bestimmen. Das beste Beispiel bietet

ja gerade das Achorion Schoenleini, das auf dem behaarten Kopf immer Scutula, auf flaumbehaarter Haut sehr oft lediglich typische Herpes tonsurans-Ringe erzeugt. Und solcher Beispiele ist ja gerade die Geschichte der Dermatomykosen voll. Wenn wir überhaupt im naturwissenschaftlichen Sinne Systematik treiben wollen, so müssen wir einfach überall da eine Schranke aufstellen, wo sich ein Pilzstamm in irgend welchen Eigenheiten, seien sie kulturell-morphologischer, biologischer, klinischer oder histologischer Natur zeigt. Nur müssen die Charaktere konstant, d. h. durch beliebig viele Generationen, nach Tierpassagen etc. immer wieder bei gleichen äussern Lebensbedingungen in gleicher Weise vererbbar sein. Jede Variation, die konstant wird, bedingt eine neue Art.

Wenn wir so argumentieren, so werden wir praktisch zu den gleichen Schlüssen kommen wie *Sabouraud* und ihm durchaus darin beipflichten, wenn er z. B. das Trichophyton crebriforme vom Trichophyton crateriforme und dieses vom violaceum u. s. w. abtrennt. Es ist natürlich und jedenfalls am einfachsten und zweckmässigsten, wenn als Hauptkriterium für die Einteilung die Morphologie der Reinkulturen auf einen bestimmten Nährboden, z. B. auf dem „milieu d'épreuve" von Sab. angenommen wird, weil hier eben ein störender Faktor, die Beschaffenheit des Terrains, ausgeschaltet wird. Ob dann jeder Art auch ein spezielles Krankheitsbild entspricht, das ist für die Frage der Systematik eine Tatsache sekundärer Natur, so interessant und biologisch wichtig sie an und für sich sein kann. Jedenfalls kann die selbständige Existenz einer kulturell gut charakterisierten Art nicht deshalb umgestossen werden, weil sie z. B. auf der Haut des Armes ein ganz anderes Bild erzeugt als im Barte; noch können zwei kulturell getrennte Arten vereinigt werden, weil sie etwa auf der Haut des Menschen identische Krankheitserscheinungen hervorbringen. *Künstlich,* bis zu einem gewissen Grade ist ja eine solche Systematisierung sicherlich, aber eben nicht künstlicher als es jede Systematik überhaupt sein muss, wenn sie ihren Zweck, Klarheit in ein verworrenes Gebiet zu bringen, erreichen will. Die *natürliche* Betrachtungsweise lehrt uns, dass alle pathogenen Hyphomyceten sehr viele gemeinsame Züge aufweisen, dass sie Glieder desselben Stammes, Zweige desselben Baumes sind. Es sind vielleicht gerade die fundamen-

talsten und wichtigsten Eigenschaften, welche allen diesen Einzelgliedern in gleicher Weise zukommen.

So existiert, wie die früheren Untersuchungen von Bloch und Massini gezeigt haben, eine enge Verwandschaft zwischen verschiedenen, morphologisch weit auseinander liegenden Trichophytiestämmen in Bezug auf ihre Fähigkeit beim Wirtstier Immunität und Ueberempfindlichkeit zu erregen. Geprüft wurden, wie schon in der Einleitung angegeben, ein typisches Trichophyton (Gypseum), ein Mikrosporon und ein Achorion Quinckeanum. Es lag nun nahe festzustellen, wie sich der echte Favuserreger das *Achorion Schoenleini* in dieser Beziehung verhielte. A priori war als wahrscheinlich vorauszusetzen, dass er nicht aus der Reihe herausfallen würde; denn es war schon früher gelungen, mit dem Filtrat von Achorion-Kulturen, dem „Favin" bei Trichophytiekranken die von *Pirquet*'sche Cutireaktion hervorzurufen. Die zu diesem Zwecke vorgenommenen Experimente haben diese Annahme vollständig bestätigt, wie die folgenden Protokolle beweisen

## Versuch.

Mehrere Meerschweinchen, die Anfangs Februar mit Stamm I. (siehe Bloch) cutan geimpft worden waren und die die Krankheit auf typische Weise überstanden hatten, werden mit, vom Kopffavus eines Knaben gezüchteten typischen Achorion Schoenleini aus ca. einen Monat alten Kulturen an einer frischen nicht krank gewesenen Stelle geimpft.

Eins von diesen Prokollen lautet folgendermassen:

27. III. 09. Impfung cutan, nach üblicher Methode.

29. III. Vom ersten Tage an eingetretene Rötung an der Inoculationsstelle bleibt bestehen. (Kontr. traumatische Entzündung bereits verschwunden.)

31. III. Der Herd ist stark gerötet und oberflächlich infiltriert. (Kontr. o. B.)

1. IV. Infiltration und Rötung noch stärker, Haut gegen die Unterlage verschiebbar. (Kontr. leichte diffuse Rötung auf der ganzen Impffläche, hier und dort stellenweise, bis 5 Cts. stückgrosse Verdickungen in der Haut.)

2. IV. Status idem. (Kontr. Rötung und Infiltration stärker, die erwähnten Knötchen noch deutlicher.)

3. IV. Schuppend, Infiltration etwas zurück gegangen, mikroskop. keine Pilze bis jetzt nachweisbar. (Kontr. über den oben erwähnten Knötchen bereits beginnende Scutula, die reichlich Pilze enthalten. Infiltration sehr stark, ausgesprochene Schmerzhaftigkeit.)

4. IV. Infiltration deutlich zurück gegangen, schuppt weiter, keine Pilze nachweisbar. (Kontr. ca. 1 Frs. Stück grosser Scutulaherd, bretthart und von der Umgebung scharf abgegrenzt. Sehr schmerzhaft, sehr reichlich Pilze nachweisbar.)

6. IV. Infiltration völlig verschwunden, nur noch stellenweise schwache Rötung vorhanden, schuppt weiter. (Kontr. Infiltration ausgesprochen hart, die Scutulamassen sind mehr zusammen geflossen.)

7. IV. Nur noch leichte Schuppung, Haut blass. (Kontr. Status idem.)

10. IV. Status idem. (Kontr. Prozess im Rückgang, Infiltration deutlich zurück gegangen. Scutulamassen fast überall abgestossen; Bluten und Nässen.

## Versuch.

Mehrere Meerschweinchen, die Anfangs Februar mit über einem Monat alten Kulturen des Achorion Schoenleini cutan geimpft worden waren und die die Krankheit auf typische Weise überstanden hatten, werden an einer frischen Stelle mit Stamm I. (siehe Bloch) cutan geimpft.

Eins von diesen Protokollen lautet so:

27. III. 09. Impfung.

29. III. Vom ersten Impfungstage bis jetzt ist eine leichte diffuse Rötung auf der Inokulationsstelle stehen geblieben. (Kontr. traumatische Entzündung fast völlig verschwunden.)

30. III. Rötung stärker. (Kontr. o. B.)

31. III. Rötung noch stärker, leichte diffuse Infiltration. (Kontr. deutliche Rötung, stellenweise leichte fühlbare Härte in der Haut.)

1. IV. Infiltration, die immer nur oberflächlich war, geht nun zurück, die ganze Fläche schuppt. (Kontr. Rötung und Infiltration sehr stark. Der Herd gegen die Unterlage nur wenig verschiebear, beginnende Scutulabildung; schmerzhaft, mikroskop. reichlich Pilze nachweisbar.)

2. IV. Infiltration deutlich zurückgegangen, schuppt weiter, bis jetzt keine Pilze nachweisbar gewesen. (Kontr. 2 Frs. Stück grosser Scutulaherd, der bretthart und gegen die Unterlage kaum verschiebbar ist, starker Schmerz, mikroskopisch reichlich Pilze.)

3. IV. Spur Infiltration und Rötung, starkes Schuppen. (Kontr. Bretthart, mit der Unterlage fest, ausserordentlich schmerzhaft, von der Umgebung scharf abgegrenzt.

5. IV. Normale Hautkonsistenz. (Kontr. An einer Stelle bereits Adstossung von Scutulamassen begonnen, sonst Status idem.)

10. IV. Völlige Restitutio ad integrum. (Kontr. der gewöhnliche Verlauf.)

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass Favus und Trichophytie, soweit ihre Tätigkeit, beim inficierten Tiere eine Immunität hervorzurufen in Betracht kommt, in eine gemeinsame Gruppe gehören. Ein Meerschweinchen, das einmal einen Favus überstanden hat, ist nicht nur gegen eine neuerliche Infektion mit dem Achorion Schoenleini geschützt, sondern auch gegen das Achorion Quinckeanum, das ja nichts anderes ist, als ein typisches Trichophyton, gerade wie ein Mensch, der an einer Trichophytie leidet oder gelitten hat, nicht nur gegen das „Trichophytin", sondern auch gegen „Favin" cutan (mit der Bildung einer

Impfpapel) reagiert. Nachdem was oben auseinander gesetzt worden ist, berechtigt uns jedoch diese Tatsache keineswegs, etwa die Schranken niederzureissen, welche die auf sorgfältige Untersuchungen basierende Wissenschaft, zwischen den einzelnen Arten, Trichophyton, Achorion und Mikrosporon errichtet hat, und auf den längst verlassenen Standpunkt von Bazin, Foxe und Hebra zurückkehrten, für welche es nur *eine* Bartpathogene Hyphomycetenart gab. Das würde nur die alte, nun mühselig beseitigte Verwirrung wieder in's Leben ruten.

Die neu gefundene Tatsache beweist uns, dass zwischen allen diesen Pilzstämmen enge biologische, vielleicht sogar genetische Bande bestehen. Dass tiefgreifende Unterschiede, in der Morphologie und Physiologie der Reinkulturen, sowie der pathogenen Wirkung bestehen, dass die ursprünglich vielleicht nur als Varietäten existierenden Stämme nun sich zu wohl charakterisierten konstanten Arten difterenziert haben, kann trotzdem nicht bestritten werden. Wir befinden uns hier in vollkommener Uebereinstimmung mit Sabouraud, wenn er sich neuerdings dahin äussert: „Il est désormais indubitable que les dermatophytes qui font les toignes appartiennent tous à la mème famille."

Die gut gestützte Hypothese einer genetischen Verwandtschaft aller Hyphomyceten bringt einen Umstand unserm Verständnis näher, der in unserer Zeit durch verschiedene Arbeiten eine ganz besondere Betonung erfahren hat. Wir meinen die Existenz von Zwischenformen zwischen dem echten Achorion und den Trichophyton.

## II. Weitere Versuche über den Mechanismus der Immunität und der Ueberempfindlichkeit bei Trichophytiekranken Tieren.

### A. Die Cutireaktion bei Meerschweinchen.

In den früheren Versuchen von *Bloch* und *Massini* war es beim Trichophytiekranken Menschen gelungen, das Vorhandensein einer Ueberempfindlichkeit gegen einen von den Pilzen in die flüssige Kulturmedien abgesonderte Stoff. das *„Trichophytin"* nachzuweisen. Beim Tiere dagegen hatten alle Versuche, eine Allergie nachzuweisen, fehlgeschlagen. Von der Voraussetzung ausgehend, dieser Misserfolg könnte vielleicht nur auf quantitative Verhältnisse, auf eine ungenügende Concentration des Allergie-auslösenden Stoffes zurückzuführen sei, gingen wir daran, die Darstellungsweise des Trichophytins zu ändern.

Ca. fünfzig über einen Monat alten Maltosebouillonkulturen des Stammes I (Trichophyton s. Achorion Quinckeanum) wurden nach Entfernung des Nährsubstrates mit $^1/_2\,^0/_0$ Carbollösung gewaschen und nachher portionenweise unter Zusatz von Infusorienerde gut und so lange in einer Schale gerieben, bis mikroscopisch keine deutlichen Pilzelemente mehr zu sehen waren. Der auf diese Weise erhaltene feine Brei wurde in aseptische Gaze eingewickelt und unter der hydraulischen Presse unter maximalem Drucke mehrmals ausgepresst. Wir bekamen so eine dunkelbraune Flüssigkeit, der wir zur Konservierung etwas Thymol zusetzten. Diese Flüssigkeit erwies sich als völlig steril, keimfrei (auf Maltoseagar verimpft war in zwei Monaten nichts gewachsen.) Die Flüssigkeit wurde dann noch durch Chamberlandkerzen filtriert. Wir nennen sie, zum Unterschied vom früheren Präparate, *„Endotrichophytin"*, da wir wohl annehmen dürfen, dass in ihr der Protoplasmasaft der Trichophytonzellen zum Teil enthalten ist.

Mit diesem Endotrichophytin gelang es uns nun auch, bei Trichophytie-kranken Meerschweinchen mittelst der Cutanimpfung

nach v. Pirquet eine Reaktion zu erzielen. Und zwar tritt diese ganz wie beim Menschen, als ein auf den Ort der Impfung begrenzte Papel auf. Ca. 24 Stunden nach der Impfung zeigt sich nach vorausgegangener Rötung ein etwa linsengrosses, derbes, über die Umgebung erhabenes, scharf abgegrenztes Knötchen, das von einem schmalen roten Saum umgeben ist. Das Knötchen kann sich am zweiten Tag noch etwas vergrössern und verschwindet dann allmälig in den folgenden Tagen, manchmal unter Krustenbildung ohne eine Narbe zu hinterlassen. Genau wie beim Menschen erweist sich auch beim Meerschweinchen diese allergische Reaktion nicht nur während der Krankheit positiv, sondern sie bleibt es, nachdem die Trichophyte längst verheilt ist. Sie ist auch nicht streng artspezifisch, sondern ein und dasselbe Endotrichophytin, z. B. das vom Stamm I. (Achorion Quinckeanum) ergiebt auch bei Favuskranken (mit Achorion Schoenleini infizierten) und bei mit typischen Trichphyton (Tr. gypseum) inoculierten Meerschweinchen ein positives Resultat. Nie dagegen sahen wir eine solche Reaktion bei gesunden oder anderweitig erkrankten, z. B. tuberkulösen Meerschweinchen auftreten. Ueber den Zeitpunkt des ersten Auftretens der Cutireaktion beim Meerschweinchen orientiert am besten das folgende Protokoll.

## Versuch.

Mehrere, vorher nicht behandelte, gesunde Meerschweinchen werden mit dem Stamm I. cutan geimpft und von der Inoculationsstelle entfernt Cutireaktionen gemacht. Bei allen Tieren war der Verlauf derselbe:

15. XI. 09. Impfung.
16. XI. Die Inoculationsstelle diffus leicht gerötet. Cutireaktion negativ.
17. XI. Die traumatische Endzündung zurückgegangen. Cutireaktion negativ.
19. XI. Die ganze Impffläche leicht diffus gerötet. Cutireaktion negativ.
20. XI. Rötung stärker, leichte Infiltration, leichte Schmerzhaftigkeit, mikroskopisch Pilze.

21. XI. Infiltration stärker, beginnende Scutulabildung, Cutireaktion negativ.

22. XI. Der 2 Fr.-Stück grosse Herd von zusammenfliessenden Scutulamassen bedeckt und bretthart, ausgesprochen schmerzhaft Cutireaktion negativ. Der weitere Verlauf war der typische, daher lassen wir diese Beschreibung fallen.

23. XI. 8. Tag nach der Infektion. An der Cutiversuchsstelle ein linsengrosses, über das Niveau der Haut vorragendes, von der Umgebung scharf umbegrenztes rotes flaches Knötchen, ein Papel, der von einem roten Hofe umgeben ist. (Von diesem Tage an bekamen wir die Cutireaktion stets und in gleicher Weise.)

24. XI. Der Papel hat sich etwas vergrössert.

25. XI. Ist etwas kleiner und weicher geworden.

26. XI. Das Knötchen noch fühlbar, von Schuppen und Krüstchen bedeckt.

In folgenden Tagen verschwand die Reaktion völlig mit Hinterlassung einer feinen und leichten Schuppung.

Aus diesen (und zahlreichen gleichlautenden) Versuchsprotokollen geht Folgendes hervor: Die Cutireaktion mit Endotrichophytin beginnt beim Meerschweinchen am 8. (Bloch 7.—9.) Tage nach der Inoculation zum ersten Mal in Form eines lokalen erythematösen oder papulösen Entzündungsherdes, positiv zu werden. Sie nimmt an den folgenden Tagen an Intensität noch etwas zu und erreicht das Maximum zur Zeit, wo die Abstossung der Scutula und damit die Spontanheilung beginnt. Auf diesem Maximum bleibt sie auch noch nach der völligen restitutio ad integrum stehen. Nur wenn die Krankheit längst abgelaufen ist, nach Monaten, kann sie manchmal wieder etwas schwächer werden, bleibt aber andauernd positiv. Die Verhältnisse liegen also ganz wie das von Bloch und Massini für die Cutanreaktion mit Trichophytin beim Menschen geschildert worden ist. Was bei beiden in erster Linie in die Augen fällt und was wohl auch theoretisch der wichtigste Punkt bei der Sache darstellt, das ist

das zeitliche Zusammentreffen der Reaktion mit der spontanen Heilung und mit der Immunisierung. Man wird wohl nicht fehl gehen mit der Annahme, dass den zeitlichen Zusammenhang ein innerer, causaler zu Grunde liegt.

Die Allergie, die sich in dem Auftreten der specifischen Reaktion beim immunisierten Tier manifestiert, ist als eine zweckmässige, durch die Infektion (resp. durch die von den Pilzen ausgehende Toxinüberschwemmung) ausgelöste Abwehrmassregel des Organismus zu betrachten. Sie ermöglicht es dem inficierten Tier, sich der Eindringlinge zu erwehren, ihre Angriffe zu paralysieren und eine weitere Ausbreitung oder eine Neuansiedlung der Pilze zu verhindern. Es ist bemerkenswert, dass nur der Haut des Meerschweinchens diese Fähigkeit zukommt. Eine Allergie des Gesamtorganismus besteht offenbar nicht, denn die subcutane Injection vor Endotrichophytin ruft keinerlei Allergieerscheinungen hervor' im Gegensatz zum Menschen, bei welchem die Injektion von Trichophytin unter die Haut akut einsetzende stürmische Folgen hat. Für diese Anfassung spricht noch ein weiterer Umstand; das Trichophytie — immune Meerschweinchen erweist sich nicht nur gegen das Toxin der Pilze, das Endotrichophytin empfindlich, sondern auch gegen die lebenden Pilze selber. Das ist sehr deutlich bei einer Zweitinfektion von immunen (bes. von kurz vorher immunisierten) Tieren zu sehen. In den ersten Tagen post infectionem, wo das zum ersten Male inficierte Tier ausser vielleicht einer leichten traumatischen Reizung keinerlei abnorme Erscheinungen darbietet, ist die geimpfte Hautpartie beim immunen Tier regelmässig mehr oder weniger intensiv gerötet und entzündet manchmal sogar nicht unerheblich infiltriert. Zu Weiterem kommt es aber nicht. Die Veränderungen bilden sich alsbald (in 2—4 Tagen) zurück und zur Zeit, wo beim erstinficierten Tier der eigentliche Krankheitsprozess einsetzt, ist die Haut des immunen bereits wieder zur Norm zurückgekehrt. Es handelt sich also, wenn man will um einen abortiven Krankheitsverlauf, um eine beschleunigte Reaktion im Sinne von Pirguet.

Die allergischen Fähigkeiten des Körpers stellen im Kampf gegen die feindlichen Pilzelemente gewissermassen die Vorhut dar, welche den Gegner beim Herannahen überrumpelt und unschädlich macht, so dass es gar nicht zur eigentlichen Schlacht kommt. Und es ist ganz begreiflich und jedenfalls zweckmässig,

das gerade die Zellen der *Haut,* die ja die Vorpostenlinie für den Organismus bildet, zur Erwerbung einer Allergie besonders befähigt erscheinen. Offenbar liegt hier eine eigenartige, bisher noch kaum genügend gewürdigte Funktion des Hautorganes vor.

### B. Passive und aktive Immunisierungsversuche.

Schon Bloch und Massini haben versucht, durch die Uebertragung des Serums immuner Tiere, gesunde Meerschweinchen zu immunisieren. Wir haben diese Versuche in grösserem Massstabe wieder aufgenommen, sind aber auch jetzt ausnahmslos zu negativen Resultaten gekommen. Dabei war es in den vielfach variierten Versuchen ganz gleichgültig, ob wir mit der (subcutanen) Injektion des Immunserums vor der Inoculation, in der Incubationszeit oder mit dem Krankheitsausbruch begannen, ob wir nur wenige Einspritzungen oder längere Zeit hindurch täglich solche machten, ob das Tier im Ganzen nur ein geringes Quantum oder grosse Mengen Serum erhielt (z. B. ein Meerschweinchen 55 $cm^3$, davon 25 vor und 30 nach der Impfung); immer erkrankten die zu irgend einem Zeitpunkt mit lebendem Pilzmaterial cutan geimpften Tiere in der charakteristischen Weise, nach der gesetzmässigen Incubation von 4 -6 Tagen, genau wie die nicht vorbehandelten Kontrolltiere. Nicht einmal eine Abschwächung der Krankheit oder ein abgekürzter Verlauf konnte konstatiert werden. Es ist also ganz evident, dass im Serum Trichophytie immuner Tiere sich keine Schutzstoffe vorfinden. Einer frühern Vermutung Raum gebend, haben wir dann nochmals mit möglichst guter Technik uns Mühe gegeben, solche aus der immunen Haut selber darzustellen. Es wurde die Haut immuner Meerschweinchen von Haaren befreit, im Mörser mit Infusorienerde zu einem dünnen Brei zerrieben und dann in der hydraulischen Presse gut ausgepresst. Der gewonnene Saft, eine trüb-opale, rötliche, leicht sauer reagierende eiweisshaltige Flüssigkeit, das „Trichopellin", wurde in verschieden grossen Mengen (bis zu 50 $cm^3$) subcutan und intraperitoneal, prophylaktisch und curativ (nach der cutanen Inoculation) Meerschweinchen einverleibt. Auch hier war das Resultat, wenn wir von einem Versuche absehen, wo die Tricho-

phytie nach verlängerter Incubationszeit (10 Tage?) und in geringerer Intensität als gewöhnlich anging, ein durchaus negatives. Die durch nachträgliche Cutanimpfung erzeugte Trichophytie verlief wie in allen übrigen zahlreichen Versuchen in durchaus typischer Weise. Wir verzichten daher auch auf eine Wiedergabe der Protokolle.

Auch die Kombination von Serum- und Trichopellineinspritzungen bei demselben Tiere führte nur zu Fehlschlägen. Als wichtig wäre dabei zu verzeichnen, dass keines der Tiere, welchen Immunserum oder Trichopellin injiciert worden war, je die geringste Andeutung einer Cutireaktion nach Endotrichophytinimpfung gab. Es stimmt dieser Umstand gut zur Anschauung, die wir uns vom Zusammenhang zwischen Immunität und Allergie machen.

Mehr Hoffnung setzten wir auf die Versuche einer *aktiven Immunisierung* durch Injektion von Endotrichophytin. Der Verlauf der Experimente gab uns aber Unrecht. Es gelingt selbst mit grossen Quantitäten von Endotrichophytin nicht, Meerschweinchen gegen eine Trichophytoninoculation zu immunisieren, noch eine Ueberempfindlichkeit (Allergie) gegen Endotrichophytin hervorzurufen. Aus den zahlreichen Protokollen, die das beweisen, sei nur das folgende angeführt:

## Versuch.

Ein mittelgrosses, vorher nicht behandeltes Meerschweinchen, bekam in 22 Tagen durch tägliche Einspritzungen im Ganzen 55 $cm^3$ Endotrichophytin unter die Haut eingespritzt. In dieser Zeit wurde die Cutireaktion mehrfach gemacht, immer mit negativem Resultat. 4 Tage nach der letzten (26 Tage nach der ersten) Einspritzung wird das Tier in üblicher Weise mit einer ca. einen Monat alten Kultur des Stammes I cutan geimpft.

10. XII. 09. Impfung.

15. XII. Die ganze Impffläche deutlich stark gerötet und leicht infiltriert. Kutireaktion fehlt.

17. XII. Der Scutulaherd ist ca. 2 Frs. Stück gross, bretthart von der Umgebung scharf umgrenzt und gegen die Unterlage kaum verschiebbar. Cutireaktion fehlt.

18. XII. *Cutireaktion positiv* (Der 8. Tag nach der Infektion.) Typisches Krankheitsbild. Scutula, Bretthärte, Schmerz etc.

20. XII. Bereits Abstossung, hier und dort Bluten und Nässen. Infiltration etwas zurückgegangen. Seit dem 8. Tage bekamen wir immer die Cutireaktion. Der weitere Krankheitsverlauf o. B.

Das heist ein völlig normaler Krankheitsausbruch und Verlauf, nicht einmal den geringsten Einfluss auf den Verlauf und die Schwere der Krankheit vermochte das in grosser Menge injicierte Endotrichophytin zu bewirken.

### C. Intraperitonealer und subcutaner Inoculationsmodus.

Dass der *Infectionsmodus,* speziell auch der Angriffspunkt der Erreger, von grosser Bedeutung ist für den Verlauf einer Erkrankung, ist uns in der Lehre von den Infectionskrankheiten eine geläufige Tatsache. Klassische Beispiele hiefür sind: zwei Krankheiten, die Syphilis und die Tuberkulose. So rein und eindeutig wie bei der Trichophytie, prägt sich jedoch dieser Einfluss kaum bei irgend einer andern Krankheit aus. Schon die früheren Experimente von Bloch und Massini hatten es sehr wahrscheinlich gemacht, dass nur die cutane Inoculation Immunität zur Folge hat. Bei der Wichtigkeit, welche dieser Frage für die allgemeine Pathologie zukommt, haben wir die Versuche neuerdings wieder aufgenommen und zwar diesmal unter der Controlle der inzwischen auch für Meerschweinchen ermöglichten Cutireaktion. Wir geben zunächst das Protokoll wieder.

## Versuch.

Ueber einen Monat alte Kulturen des Stammes I. wurden in physiologischer Natrium-Chloridlösung zu einer gleichmässigen Emulsion verrieben. Mit dieser Pilz-Emulsion werden dann unbehandelte Tiere intraperitoneal und subcutan und als Kontrolle in üblicher Weise cutan geimpft. Wir mussten bei den intraperitonealen und subcutanen Tieren so verfahren, dass keine Pilze auf die Haut gelangen. Wir giengen desshalb möglichst sorg-

fältig folgendermassen an die Sache: jedes Tier bekam mit einer frisch ausgekochten Spritze ca. 1,5 $cm^3$ von der Emulsion. Bei den Intraperitonealen wurde die Kanüle etwa 1—$1^1/_2$ $cm^3$ im Unterhautgewebe verschoben und nachher in die Peritonealhöhle eingestochen und eingespritzt und dann mit genügender Menge von physiologischer Chlornatriumlösung noch nachgespült. Nach Entfernung der Kanüle wurde die Einstichstelle in der Haut mit Alkohol und Aether geputzt und mit Collodium sorgfältig zugedeckt.

Da der Verlauf bei allen Tieren fast der gleiche war, so begnügen wir uns mit einem von diesen Protokollen:

22. XII. 09. Ein Meerschweinchen wird intraperitoneal geimpft.
22. I. 10. Es ist ein Monat nach der (intraperitonealen) Impfung vergangen. In dieser Zeit wurde mehrfach Cutireaktion gemacht, aber stets mit negetivem Resultat. Aber auch sonst war beim Tier nichts zu beobachten. (Das Kontrolltier, das auch mit dem Pilzemulsion cutan geimpft worden war, ist in typischer Weise angegangen.
23. I. Cutane Impfung mit Stamm I.
25. I. Traumatische Entzündung verschwunden.
26. I. Status idem.
28. I. Hier und dort fleckweise gerötet.
29. I. Rötung stärker, leichte Infiltration. Cutireaktion negativ.
30. I. Zwei bis drei ca. 5 Cts. Stück grosse ziemlich hart infiltrierte Knötchen mit beginnender Scutulas bedeckt, mikroskop. Pilze in Reinkultur vorhanden. Cutireaktion negativ.
31. I. Rötung und Infiltration stärker, aber nicht sehr tief, sondern mehr oberflächlich. Massenhaft Pilzfäden Sporen. Cutireaktion positiv.
2. II. Beginn der Abstossung, Cutireaktion positiv. Der weitere Verlauf der gewöhnllche.

Aus diesen Versuchen geht also klar hervor, dass bei richtiger Technik durch die intraperitoneale und subcutane Injektion von Trichophytiepilzen beim Meerschweinchen keine Immunität erzeugt wird. Die nachfolgende cutane Impfung ist in allen Fällen nach der üblichen Incubationszeit angegangen. Man

kann, zum Teil wenigstens, vielleicht von einer Abschwächung des Krankheitsprozesses sprechen, Entzündung und Infiltration sind von geringerer Intensität als das gewöhnlich der Fall ist, doch sind sie in allen Fällen deutlich vorhanden, ebenso wie die Scutula und die ihnen entsprechenden mikroskopischen Befunde von Pilzfäden und Sporenhaufen. Auf die verschiedenen Erklärungsmöglichkeiten für dieses anscheinend paradoxe Verhalten, dass nur die Cutanimpfung Immunität hervorzurufen vermag, wollen wir hier nicht weiter eingehen.

Nur ein Umstand muss noch berührt werden. Das ist die Tatsache, dass Meerschweinchen, welchen die Pilze unter die Haut oder in's Peritoneum injiciert worden sind, nicht nur keine Immunität gegen eine Neuinfection, sondern auch keine Ueberempfindlichkeit gegen Endotoxime der Pilze zeigen. Die cutane (v. Pirquet'sche) Reaktion auf Impfung mit Endotrichophytin bleibt negativ, bis zu dem Momente, da die nachfolgende Impfung der Haut mit den Pilzen zur Ausbildung des typischen Krankheitsprozesses führt, gerade als ob überhaupt keine Subcutane oder intraperitoneale Impfung vorausgegangen wäre. Also auch hier wieder das causale Zusammentreffen von Allergie, Krankheits und Immunitätsvorgänge.

---

## Die Resultate der vorliegenden Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Durch die einmalige (cutane) Impfung mit dem Achorion (Trich.) Quinckeanum (Bloch St. I.) wird das Meerschweinchen nicht nur gegen eine weitere Impfung mit demselben oder einem Trichophyton-Pilz immun, sondern auch gegen die Impfung mit dem echten Favuserreger, dem Achorion Schoenleini — und umgekehrt.

Die biologische Verwandschaft, die sich in gleichartiger oder identischen Immunitätsreaktion ausspricht, erstreckt sich also über sämtliche pathogene Hyphomyceten der Trichophyton- und Achorionreihe.

2. Es ist durch neue Versuche gezeigt worden, dass es *nicht* gelingt, durch subcutane oder intraperitoneale Impfung mit Trichophyton eine Immunität hervorrufen.

3. Die passive Uebertragung der Immunität durch das Blutserum und den Hautpresssaft (Trichopellin) von immunen Tieren, oder die Combination beider auf gesunde Tiere gelingt nicht.

4. Auch das Meerschweinchen zeigt nach dem Ueberstehen einer Trichophytie eine spezifische Ueberempfindlichkeit (Allergie).

5. Diese Allergie ist nicht artspezifisch.

6. Sie äussert sich:

a) in positiver Ausfall der v. Pirquet'schen Cutireaktion (Papel) bei Impfung mit zellfreiem Pilzpressaft (Endotrichophytin);

b) bei einer cutaner Neuimpfung mit lebenden Pilzen durch beschleunigte lokale Entzündung.

7. Die Allergie bei Meerschweinchen tritt am 8.—9. Tage post inoculationem ein und erreicht das Maximum mit dem Eintritt der Immunität und spontaner Heilung. Sie bleibt nach dem die Krankheit abgeheilt ist, bestehen.

8. Zwischen Allergie und Immunität besteht ein inniger Connex. Die eine kommt nicht ohne der anderen vor.